

Folia

Pharmacotherapeutica

Périodique mensuel
Novembre 2011
Volume 38
Numéro 11

Médicaments retirés du marché
en raison d'effets indésirables:
quelques réflexions

> **p. 91**

Le bévacizumab dans le traitement
de la dégénérescence maculaire
liée à l'âge

> **p. 94**

En bref: recommandations
du Conseil Supérieur de la
Santé en matière d'indications
pour l'administration des
immunoglobulines

> **p. 95**

Informations récentes octobre 2011

> **p. 96**

Bon à savoir: actualité concernant
le lien possible entre la
dompéridone et le risque de mort
subite

> **p. 97**

Commentaires: choix d'un
traitement contraceptif: quelques
précisions concernant le risque
thrombo-embolique veineux

> **p. 98**

Pharmacovigilance: Pandemrix® :
pas d'évidence d'un risque de
syndrome de Guillain-Barré, mais
des signaux de narcolepsie ?

> **p. 99**

CE MOIS-CI DANS LES FOLIA

La liste des médicaments ayant été retirés du marché au cours de ces dix dernières années en raison de leurs effets indésirables est assez longue et donne matière à réflexion. D'un côté, il est rassurant de constater que les effets indésirables aient été révélés, ce qui signifie que le suivi continu du rapport bénéfices/risques après commercialisation rapporte effectivement des informations. D'un autre côté, cela confirme qu'au moment de la commercialisation, on ne connaît pas toutes les données. Ce qui est toutefois inquiétant, c'est que ces données étaient parfois disponibles depuis longtemps, mais la firme ou les autorités n'ont pas pris les mesures adéquates. Ce numéro des Folia apporte quelques éclaircissements sur les raisons qui ont motivé le retrait de ces médicaments.

Il n'est cependant pas toujours simple d'interpréter les signaux d'effets indésirables potentiels et d'en tirer les bonnes conclusions. Dans de nombreux cas, il n'est pas possible de déterminer à partir de ces signaux s'il existe un lien de causalité entre l'usage d'un médicament et les effets indésirables potentiels. Les études qui devraient permettre de clarifier la situation (souvent des études contrôlées randomisées) ne sont pas toujours réalisables dans la pratique, parce qu'il s'agit par exemple d'effets indésirables très rares ou d'effets indésirables ne survenant qu'après un usage à très long terme, ou parfois en raison d'un financement insuffisant ou par manque d'intérêt. Par ailleurs, des critères objectifs permettant de mettre en balance les risques et les bénéfices font souvent défaut. Le présent numéro aborde ce type de difficultés en discutant du lien qui pourrait exister entre la dompéridone et le risque de mort subite, ainsi que des effets indésirables potentiels liés au Pandemrix®.

VISITEZ NOTRE SITE WEB www.cbip.be ou www.bcfi.be

ADRESSES DE CORRESPONDANCE

Rédaction

(à propos du contenu des publications du C.B.I.P.)
C.B.I.P.

c/o Campus Heymans - Blok B, 1^{er} étage
De Pintelaan 185, 9000 Gent
E-mail: redaction@cbip.be

Administration et problèmes techniques

C.B.I.P.

c/o Agence Fédérale des Médicaments et
des Produits de Santé (AFMPS)

Eurostation, bloc II, 8^{ème} étage
Place Victor Horta 40, boîte 40, 1060 Bruxelles
Adresses e-mail:

specialites@cbip.be (à propos des spécialités reprises dans le Répertoire Commenté des Médicaments)
administration@cbip.be (changements d'adresse postale pour les pharmaciens, changements d'adresse e-mail, demandes des Folia ou du Répertoire; en ce qui concerne les médecins et les dentistes, les changements d'adresse postale se font automatiquement par la Banque Carrefour de la Sécurité Sociale)
informatique@cbip.be (à propos des aspects techniques concernant le site Web et les versions électroniques du Répertoire)

COMITE DE REDACTION

T. Christiaens (Université Gent), G. De Loof (Domus Medica) et
J.M. Maloteaux (Université Catholique de Louvain), rédacteurs en chef

M.H. Antoine (Université Libre de Bruxelles), G. Beuken (Société Scientifique de Médecine Générale), M. Bogaert, M.L. Bouffieux (Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé), A. Crepel, E. Delmée, P. De Paepe (Université Gent), N. Fierens, F. Froyman, G. Laekeman (Katholieke Universiteit Leuven), I. Latour, T. Roisin (Centre Belge de Pharmacovigilance), J. Van Campen, R. Vander Stichele (Université Gent), A. Van Ermen, L. Vansnick (Association Pharmaceutique Belge), K. Vantiegheem.

Les Folia Pharmacotherapeutica sont publiés sous l'égide et la responsabilité du Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique (Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie), a.s.b.l. agréée par l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS)

Editeur responsable:
J.M. MALOTEAUX
Chaussée de Bruxelles, 633
6210 Les Bons Villers

Les informations publiées dans les FOLIA PHAR-MACOTHERAPEUTICA ne peuvent pas être reprises sans l'autorisation du Bureau de rédaction. Elles ne peuvent en aucun cas servir à des fins publicitaires.

Un index récapitulatif des dernières années est inséré annuellement dans les Folia de décembre.

MEDICAMENTS RETIRES DU MARCHÉ EN RAISON D'EFFETS INDESIRABLES: QUELQUES REFLEXIONS

Ces dernières années, un certain nombre de médicaments ont été retirés du marché, également en Belgique. Le retrait s'explique parfois par des raisons commerciales, mais il est souvent dû à des effets indésirables. Le présent article propose quelques réflexions à ce sujet. Il est évident qu'il convient d'être attentif à l'apparition d'effets indésirables, surtout durant les premières années suivant leur commercialisation, mais aussi ultérieurement.

Il arrive qu'un médicament ne soit plus disponible à un certain moment. Cette indisponibilité peut avoir différentes raisons. Il s'agit parfois de problèmes de production, et l'indisponibilité n'est alors que temporaire. Parfois, la firme retire le médicament du marché pour des raisons commerciales; c'était le cas par ex. de l'hydrochlorothiazide et du triméthoprime en préparations monocomposées qui ont disparu du marché il y a quelques années (ils peuvent toutefois encore être prescrits en magistrale). Le présent article se penche sur des médicaments ayant été retirés du marché en raison de leurs effets indésirables, et ce à l'initiative de la firme, ou suite à une décision des autorités de santé. Le tableau à la page 92 reprend des médicaments ayant été retirés du marché belge depuis 2001 en raison d'effets indésirables.

Quelques réflexions

- Les effets indésirables ne se révèlent souvent qu'après la commercialisation. Ce n'est qu'à partir de ce moment-là que le médicament est utilisé à grande échelle et à long terme, en dehors des conditions bien contrôlées des études cliniques qui ont été menées en vue de l'enregistrement (par ex. utilisation aussi chez des patients avec une affection sous-jacente ou un risque d'interactions qui avaient été exclus des études cliniques avant la commercialisation).

- Certains médicaments ont été retirés du marché en Belgique dès les premières années suivant

leur commercialisation; dans le cas du lumiracoxib et du rimonabant, le retrait a même eu lieu dans l'année. Les médicaments récemment commercialisés doivent donc faire l'objet d'une vigilance particulière en ce qui concerne les effets indésirables; c'est pourquoi, dans le Répertoire, un symbole ▼ est mentionné auprès des médicaments à base d'un nouveau principe actif pendant les trois premières années suivant leur commercialisation.

- Pour certains médicaments figurant dans le tableau, des signaux d'effets indésirables graves avaient déjà été détectés au cours des études cliniques réalisées avant la commercialisation, ou des contre-indications importantes étaient déjà signalées au moment de leur commercialisation; c'est le cas par ex. pour le rimonabant (contre-indication chez les patients atteints de dépression), pour la sibutramine (contre-indication chez les patients présentant une maladie cardio-vasculaire), pour la rosiglitazone (contre-indication chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque).

- Pour certains médicaments, des restrictions avaient été imposées durant les années précédant leur retrait. C'était le cas par ex. du cisapride (délivrance soumise à certaines conditions en 2003 et en 2005, voir Folia de février 2003 et février 2005), de la benzbromarone (l'indication dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) était limitée à un médicament de deuxième choix en 2002, voir Folia de décembre 2002), du

Médicaments retirés du marché belge depuis 2001 en raison d'effets indésirables

Année du retrait	Année de commercialisation	Médicament	Raison du retrait
2001	< 1987	Plusieurs dérivés de l'amphétamine*	Hypertension pulmonaire [Folia de novembre 1999, avril 2002 et septembre 2006]
2001	1999	Cérvastatine (Cholstat®, Lipobay®)	Rhabdomyolyse [Folia de septembre 2001]
2002	< 1987	Phénylpropanolamine (Nasapert®, Sinutab® ancienne composition)	Hémorragies cérébrales [Folia de décembre 2000 et avril 2004]
2003 (association en 2007)	< 1987	Benzbromarone (Desuric®; + allopurinol Comburic®)	Hépatotoxicité [Folia de décembre 2007]
2004	2000	Rofécocixib (Vioxx®, VioxxDolor®)	Accidents cardio-vasculaires [entre autres Folia de novembre 2004]
2005	< 1987	Thioridazine (Melleril®)	Allongement de l'intervalle QT et "torsades de pointes" [Bon à savoir du 27/01/05]
2005	2004	Valdécoxib (Bextra®)	Accidents cardio-vasculaires et réactions cutanées graves [Folia de mai 2005]
2006	< 1987	Ephédrine per os (plusieurs spécialités)	Effets indésirables cardio-vasculaires et centraux [Folia d'avril 2004 et avril 2006]
2007	< 1987	Clobutinol (Silomat®)	Allongement de l'intervalle QT et "torsades de pointes" [Folia d'octobre 2007]
2007	< 1987	Aprotinine (Trasylo®)	Mortalité accrue [Folia de décembre 2007]
2007	1993 ou 1994	Véralipride (Agreal®)	Effets indésirables centraux [Folia d'octobre 2007]
2007	1996	Nimésulide (Mesulid®)	Hépatotoxicité [Folia de novembre 2007 et février 2008]
2007	2007	Lumiracoxib (Prexigem®)	Hépatotoxicité [Folia de septembre 2007 et décembre 2007]
2008	2008	Rimonabant (Acomplia®)	Effets indésirables psychiatriques [Folia de novembre 2008 et décembre 2008]
2010	2001	Sibutramine (Reductil®)	Accidents cardio-vasculaires [Folia de février 2010]
2010	2001	Rosiglitazone (Avandia®; + metformine Avandamet®)	Accidents cardio-vasculaires [Folia d'octobre 2010]
2011	< 1987	Dextropropoxyphène (Depronal®; + paracétamol Algophene®)	Toxicité grave en cas de surdosage [Folia de novembre 2010 et février 2011]
2011	1989 ou 1990	Cisapride (Prepulsid®)	Allongement de l'intervalle QT et "torsades de pointes" [Folia de juillet 2011]
2011	< 1987	Buflo médil (Loftyl®)	Effets indésirables cardiaques et neurologiques [Folia de juillet 2011]

* Certains dérivés de l'amphétamine, à savoir la fenfluramine (Fentrate®, Ponderal®) et la dexfenfluramine (Isomeride®), ont été retirés du marché en 1997 en raison du risque d'hypertension pulmonaire et de valvulopathies cardiaques [voir Folia d'octobre 1997].

bufflomédil (retrait des formes à doses élevées en 2007, voir Folia de février 2007 et août 2007) et de la rosiglitazone (ajout dans le RCP, en 2008, de la contre-indication chez les patients présentant un syndrome coronarien aigu et mise en garde contre l'usage chez des patients présentant une cardiopathie ischémique).

- Lors de la décision de retirer un médicament, le rapport bénéfices-risques est bien entendu essentiel: pour la sibutramine et le rimonabant p. ex., le bénéfice clinique limité, en plus des effets indésirables observés, a été un élément important dans la décision du retrait.

- Pour plusieurs de ces médicaments, on se demande pourquoi il a fallu attendre si longtemps avant qu'ils ne soient été retirés du marché.

- Les auteurs des commentaires et des éditoriaux parus dans la presse médicale suite au retrait de la rosiglitazone p. ex., plaident pour

une amélioration de la politique d'enregistrement et de la pharmacovigilance.

P.S. Ces réflexions font certainement penser au problème du benfluorex, un dérivé de l'amphétamine apparenté à la (dex)fenfluramine, qui a été retiré du marché français en 2009 en raison du risque d'hypertension pulmonaire (en France, le benfluorex était disponible entre autres sous le nom de spécialité Mediator®, mais il n'a jamais été commercialisé en Belgique). Des signaux persistants d'induction d'une hypertension pulmonaire existaient pourtant depuis la fin des années 90.

Note

Les références sont disponibles sur notre site Web www.cbip.be

[Suite de la page 99]

Comme mentionné dans les Folia de septembre 2009, il est important d'effectuer une surveillance renforcée des effets indésirables pouvant survenir dans le cadre d'une campagne de vaccination, spécialement lorsque le vaccin doit être rapidement mis à disposition, comme ce fut le cas pour le vaccin pandémique contre le virus de l'influenza H1N1. Lors du diagnostic d'un cas de narcolepsie, même d'apparition récente, il est conseillé d'examiner si le patient a été vacciné par le

Pandemrix® et quand les symptômes sont apparus pour la première fois; les symptômes sont cependant latents, et le diagnostic de narcolepsie n'est parfois posé que tardivement. En cas de vaccination préalable par le Pandemrix®, il est utile de le notifier au Centre belge de pharmacovigilance.

[plus d'info via www.ema.europa.eu ; mot-clé: Pandemrix]

LE BEVACIZUMAB DANS LE TRAITEMENT DE LA DEGENERESCENCE MACULAIRE LIEE A L'AGE

Le bévacizumab (Avastin®) est couramment utilisé en injection intravitréenne dans le traitement de la dégénérescence maculaire liée à l'âge. Cette indication ne figure pas dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) de l'Avastin®, mais des données récentes apportent cependant des preuves quant à son efficacité.

La dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) est une maladie dégénérative de la rétine, chronique et évolutive, entraînant une perte progressive de la vision centrale et qui débute après l'âge de 50 ans. Le principal facteur de risque est l'âge. D'autres facteurs de risque sont incriminés, comme le tabagisme, l'influence génétique, le degré de pigmentation, l'hypertension artérielle, les rayons ultraviolets et un déséquilibre alimentaire.

Deux inhibiteurs du facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGF), le pegaptanib (Macugen®) et le ranibizumab (Lucentis®), sont enregistrés et remboursés sous certaines conditions dans le traitement de la DMLA [voir Folia de décembre 2007]. On y mentionne également le bévacizumab (Avastin®), un inhibiteur du VEGF enregistré comme antitumoral mais fréquemment utilisé « off label » dans la DMLA; cette indication ne figure pas dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP), et ne bénéficie pas d'un remboursement. L'utilisation du bévacizumab dans la DMLA s'explique principalement par son faible coût, mais jusqu'à présent, il n'y avait pas de preuve d'efficacité.

Deux études randomisées contrôlées multicentriques ayant évalué l'efficacité du bévacizumab dans la DMLA ont été publiées récemment.

- La première étude, l'étude ABC [Avastin® (bévacizumab) for choroidal neovascularisation trial, 131 patients], parue dans le *British Medical Journal*, a comparé le bévacizumab en injection intravitréenne à raison de 1,25 mg

(toutes les 6 semaines) par rapport aux traitements classiques (pegaptanib, vertéporfine). Cette étude révèle une efficacité supérieure du bévacizumab sur l'acuité visuelle avec un faible taux d'effets indésirables oculaires sévères. Le risque d'effets indésirables systémiques reste à évaluer au niveau d'une population plus large.

- La deuxième étude, l'étude CATT [*Comparison of Age-Related Macular Degeneration Treatments Trials*, 1.208 patients], est une étude de non infériorité d'une durée de deux ans, qui compare le bévacizumab (1,25 mg en injection intravitréenne) et le ranibizumab (0,5 mg en injection intravitréenne), à raison d'une injection mensuelle ou « au besoin » (c.-à-d. en présence de signes de néovascularisation active). Les résultats préliminaires (après un an) ont été publiés récemment dans le *New England Journal of Medicine*. Il ressort de ces résultats que le bévacizumab et le ranibizumab, administrés selon le même schéma, apportent une amélioration similaire de l'acuité visuelle après un an de traitement. Ils montrent également qu'un traitement par le ranibizumab « au besoin » est équivalent à un traitement mensuel systématique. Bien que le nombre de complications systémiques graves soit un peu plus élevé dans le groupe traité par le bévacizumab, cette différence n'est pas statistiquement significative. Les résultats de cette étude après un suivi de deux ans, ainsi que ceux de cinq études comparatives multicentriques en cours devraient clarifier la situation.

Les effets indésirables décrits dans la littérature semblent similaires pour les différents inhibiteurs du VEGF administrés en injection intravitréenne et consistent surtout en des troubles oculaires (troubles infectieux et inflammatoires, abrasion de la cornée, décollement de la rétine, aggravation de cataracte, thromboses, hémorragies oculaires,..) mais peut-être aussi, en raison du passage dans la circulation générale, en des effets systémiques, principalement cardiovasculaires (élévation de la pression artérielle, infarctus du myocarde, accidents vasculaires cérébraux).

Bien que ces résultats sur l'efficacité du bévacizumab dans la DMLA soient encourageants, il faut attirer l'attention sur le fait que, contrairement

aux deux autres inhibiteurs du VEGF, cette indication ne figure pas dans le RCP de l'Avastin® et ne bénéficie pas d'un remboursement. Rappelons que lorsqu'un médecin prescrit un médicament en dehors des recommandations figurant dans le RCP, il en porte la responsabilité sur le plan médico-légal. Si l'on décide quand même d'utiliser le bévacizumab, il convient de prendre les mesures nécessaires pour assurer la stabilité et la stérilité de la préparation à base de bévacizumab après reconstitution.

Note

Les références sont disponibles sur notre site Web www.cbip.be

En bref

- En 2010, le **Conseil Supérieur de la Santé (CSS)** a publié l'avis suivant: **“Recommandations en matière d'indications pour l'administration des immunoglobulines”** (avis n° 8366; sur <http://tinyurl.com/CSS-8366-immunoglobulines>); un article vient également d'être consacré à cet avis dans *Acta Clinica Belgica* [2011;66:346-60]. Les immunoglobulines polyvalentes jouent un rôle important dans la prise en charge de certaines indications classiques telles que les déficits immunitaires congénitaux, la maladie de Kawasaki et le purpura post-transfusionnel. On les utilise toutefois de plus en plus dans toutes sortes d'autres maladies associées à une immunodéficience et dans diverses af-

fections neurologiques. Ces nouvelles indications ne sont pas toujours bien étayées. En raison de la demande croissante faisant suite à ces nouvelles indications et de l'approvisionnement parfois irrégulier, il importe de pouvoir opérer des choix judicieux dans des situations de pénurie en immunoglobulines. C'est pourquoi, à la demande de l'agence des médicaments (AFMPS), le Conseil Supérieur de la Santé a décrit et classé les différentes indications pour l'administration d'immunoglobulines polyvalentes en fonction de leur priorité. L'avis attire également l'attention sur les différentes méthodes de préparation des immunoglobulines à partir du plasma, leurs effets indésirables et leur mécanisme d'action.

Pour les « Informations récentes » de novembre 2011, voir la rubrique « Bon à savoir » sur notre site Web et les Folia de décembre 2011.

▼ : médicament à base d'un nouveau principe actif ou nouveau médicament biologique, pour lequel la notification d'effets indésirables au Centre Belge de Pharmacovigilance est encouragée.

- Un **extrait allergénique de pollens de cinq graminées (Oralair®▼)**; chapitre 12.4.2.) à usage **sublingual** est proposé dans le traitement de la rhinite allergique aux pollens de graminées chez l'adulte et chez l'enfant à partir de 5 ans, après confirmation par un test cutané positif et/ou la présence d'IgE spécifiques aux pollens de graminées. Le traitement doit être débuté environ 4 mois avant le début estimé de la saison pollinique et poursuivi pendant toute la saison pollinique, pendant trois saisons consécutives. Les principaux effets indésirables consistent en des réactions locales fréquentes (gonflement buccal, prurit). Bien que le risque de réaction allergique grave (pouvant aller jusqu'au choc anaphylactique) semble moins élevé par rapport aux extraits allergéniques par voie sous-cutanée, un tel risque ne peut être exclu. L'effet de cet extrait allergénique à usage sublingual sur les symptômes de rhinoconjonctivite et sur l'utilisation des traitements symptomatiques (surtout des antihistaminiques H₁ par voie orale et des corticostéroïdes par voie locale) est toutefois très limité par rapport au placebo. On ne dispose pas d'études comparatives avec des extraits allergéniques à usage sous-cutané. [Voir aussi Folia d'août 2011 et la Fiche de transparence « Rhume des foins »]

- La spécialité **Nifedipine-Ratiopharm®** est retirée du marché, et il n'existe plus de prépa-

rations à base de **nifédipine à libération non prolongée** (chapitre 1.6.1.). En raison du risque d'hypotension et de tachycardie réflexe, le Répertoire Commenté des Médicaments déconseillait l'utilisation de nifédipine à courte durée d'action.

- La spécialité **Euphyllin®**, spécialité injectable à base de **théophylline** (chapitre 4.1.7.), n'est plus disponible en ambulatoire. La place de la théophylline dans la prise en charge de l'asthme est très limitée; elle est encore disponible sous forme de comprimés à libération prolongée.

- La spécialité **Acedicone®**, à base de **thébacone** (chapitre 4.2.1.), un antitussif stupéfiant, est retirée du marché.

- La spécialité **Permax®**, à base de **pergolide** (chapitre 10.6.2.), un agoniste dopaminergique (dérivé de l'ergot), est retirée du marché. Etant donné ses effets indésirables (surtout des réactions inflammatoires de type fibrose), le pergolide n'était indiqué que comme traitement de deuxième choix dans la maladie de Parkinson. Chez les patients qui prennent du pergolide, il est recommandé de passer à un autre agoniste dopaminergique (non dérivé de l'ergot).

- A la demande de Agence européenne des médicaments (EMA), le **sirop** à base de l'anti-épileptique **lacosamide (Vimpat®)**; chapitre 10.7.2.7.) est retiré du marché en raison d'un problème de qualité (distribution inégale du principe actif dans le sirop) pouvant être à l'origine d'un surdosage ou d'un sous-dosage. Le lacosamide est toujours disponible sous forme de comprimés.

ACTUALITE CONCERNANT LE LIEN POSSIBLE ENTRE LA DOMPERIDONE ET LE RISQUE DE MORT SUBITE

[Voir aussi "Bon à savoir" du 12/10/11 sur notre site Web]

Dans le numéro de *Knack* du 12 octobre 2011, un article a été publié au sujet de la dompéridone (Motilium® et autres noms de spécialité), dans lequel le pharmacologue belge Luc Hondeghem tire la sonnette d'alarme sur la prise de dompéridone qui pourrait être associée à un risque de mort subite. La presse fait largement écho de cet article.

Que sait-on au sujet de la dompéridone et du risque de mort subite?

- Lors de l'administration *intraveineuse* de doses élevées de dompéridone, en prévention des vomissements liés à la chimiothérapie chez les adultes, de rares cas d'arythmies ventriculaires et de mort subite ont été rapportés; en raison de ces rapports, les formes parentérales de dompéridone ont été retirées du marché il y a plusieurs années.

- Concernant l'administration *orale* de dompéridone, l'hypothèse d'un risque de mort subite repose principalement sur les résultats de trois études cas-témoins [*Br J Clin Pharmacol* 2006; 63: 216-23; *Drug Safety* 2010; 33: 1003-14; *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 2010; 19: 881-8]. Les résultats suggèrent une augmentation du risque de mort subite, qui est dose-dépendante et renforcée par des interactions pharmacocinétiques. C'est en extrapolant des données d'une de ces études que l'article de *Knack* fait une estimation de l'incidence de la mort subite liée à la dompéridone en Belgique. Les études cas-témoins permettent de signaler des effets indésirables, mais elles ne possèdent pas le niveau de preuve des études randomi-

sées contrôlées. Quelques cas de torsades de pointes avec la dompéridone ont également été rapportés au Canada, mais le lien de causalité était difficile à évaluer.

Dans l'article "Prise en charge du reflux gastro-œsophagien chez les jeunes enfants" [voir *Folia* d'août 2011], on concluait qu'une «relation entre la dompéridone et l'allongement de l'intervalle QT chez les jeunes enfants est suspectée», mais que «ceci est peu documenté, en particulier en ce qui concerne le risque éventuel de torsades de pointes».

Que doit-on en retenir ?

Chez la plupart des patients, la dompéridone est utilisée de manière symptomatique, pour soulager des symptômes anodins. Dans de tels cas, une augmentation même minime d'un risque grave influence fortement la décision d'utiliser un médicament. Dans l'attente de données complémentaires, la prudence semble de mise lors de l'utilisation de dompéridone, a fortiori chez les patients présentant d'autres facteurs de risque de torsades de pointes (voir Introduction du Répertoire Commenté des Médicaments).

[Voir aussi communiqué de l'AFMPS du 26/10/11; via www.afmps.be, mot-clé: dompéridone]

CHOIX D'UN TRAITEMENT CONTRACEPTIF: QUELQUES PRECISIONS CONCERNANT LE RISQUE THROMBO-EMBOLIQUE VEINEUX

Un article sur le choix d'un traitement contraceptif a été publié dans les Folia de juillet 2010. Quelques commentaires sont apportés ici au sujet du risque de thrombo-embolie veineuse d'une part avec les contraceptifs oraux à base de drospirénone, et d'autre part avec les estroprogestatifs transdermiques et vaginaux à usage contraceptif.

Contraceptifs oraux à base de drospirénone

Deux études d'observation récentes apportent des arguments supplémentaires en faveur d'un risque deux à trois fois plus élevé de thrombo-embolie veineuse chez les femmes prenant un contraceptif oral à base de drospirénone par rapport à celles prenant un contraceptif oral à base de lévonorgestrel [BMJ 2011; 340: d2139 (doi: 10.1136/bmj.d2139) et d2151

(doi:10.1136/bmj.d2151) avec un éditorial 342: d2519 (doi:10.1136/bmj.2519)].

L'incidence de la thrombo-embolie veineuse dans ces études était respectivement de 23 et 31 pour 100.000 femmes-année avec un contraceptif oral à base de drospirénone, et de 9 et 12,5 pour 100.000 femmes-année avec un contraceptif oral à base de lévonorgestrel, avec un odds-ratio (estimation du risque relatif) ajusté à l'âge de 2,7 (intervalle de confiance à 95% de 1,5 à 4,7) dans la première étude, et de 2,8 (intervalle de confiance à 95% de 2,1 à 3,8) dans la deuxième étude. Suite à ces nouvelles données, l'EMA a publié un avertissement (via www.ema.europa.eu (mots-clé: drospirenone; choisir: «PhVWP Monthly Report May

2011») et les RCP des spécialités à base de drospirénone (Yasmin®, Yasminelle® et Yaz®) ont été adaptés dans ce sens.

Estroprogestatifs transdermiques et vaginaux à usage contraceptif

Dans les Folia de juillet 2010, il était mentionné que, par rapport aux contraceptifs oraux, le système transdermique (Evra®) entraîne plus d'effets indésirables (tensions mammaires, nausées et vomissements) et l'anneau vaginal (Nuvaring®) en entraîne moins (à l'exception de la leucorrhée et de l'irritation vaginale). Cette affirmation ne porte cependant que sur certains effets indésirables tels que les tensions mammaires et les nausées, et non pas sur le risque de thrombo-embolie veineuse. Le texte doit donc être adapté comme suit : « *Les estroprogestatifs par voie vaginale sous forme d'anneau (Nuvaring®) ou par voie transdermique (Evra®) ont le même rapport bénéfices/risques que les estroprogestatifs oraux.* Ils ne nécessitent pas de prise quotidienne, mais il n'est pas prouvé que cela améliore l'observance à long terme. Par rapport aux estroprogestatifs oraux, selon une Revue Cochrane, *le système transdermique entraînerait plus de tensions mammaires, nausées et vomissements, et l'anneau vaginal entraînerait moins de nausées, acné, irritabilité et dépression, mais provoquerait plus de leucorrhée et d'irritation vaginale.* Par ailleurs, des données provenant d'études d'observation suggèrent que le risque de thrombo-embolie avec le système transdermique est plus élevé qu'avec les estroprogestatifs oraux [voir Folia de janvier 2007 et mars 2008]. »

PANDEMRIX®: PAS D'EVIDENCE D'UN RISQUE DE SYNDROME DE GUILLAIN-BARRE, MAIS DES SIGNAUX DE NARCOLEPSIE ?

Le Pandemrix® était le seul vaccin contre le virus pandémique de l'influenza H1N1 qui était disponible en Belgique au cours de la saison 2009-2010; il contenait un adjuvant [voir « Bon à savoir » du 28/10/09 sur notre site Web]. Depuis la saison 2010-2011, le virus pandémique de l'influenza H1N1 (« A/California/7/2009 ou une souche apparentée ») est repris dans les vaccins saisonniers contre l'influenza; ils ne contiennent pas d'adjuvant.

- L'intérêt quant à la survenue éventuelle d'un **syndrome de Guillain-Barré** après vaccination contre l'influenza provient de l'expérience avec le vaccin qui fut utilisé contre la grippe porcine aux Etats-Unis en 1976; on considère que ce vaccin a donné lieu à une augmentation de l'incidence de paralysies par le syndrome de Guillain-Barré dans les 6 semaines après la vaccination. On mentionnait déjà dans les Folia d'août 2010 qu'il n'y avait pas de données selon lesquelles les vaccins pandémiques utilisés au cours de la saison 2009-2010, dont le Pandemrix®, augmentaient le risque de Guillain-Barré. Les résultats récemment publiés d'une étude cas-témoins réalisée dans 5 pays européens sont eux aussi rassurants: aucune augmentation du risque n'a été mise en évidence chez les patients vaccinés en 2009 par un vaccin contre le virus pandémique de l'influenza H1N1. Le Pandemrix® était le vaccin le plus utilisé dans la population étudiée, mais d'autres vaccins contre l'influenza H1N1 ont aussi été utilisés [BMJ 2011;343:d3908 (doi.10.1136/bmj.d3908) avec un éditorial d4159 (doi.10.1136/bmj.d4159)].

- Au cours de l'année 2010, des cas de **narcolepsie** après vaccination par le Pandemrix® ont été rapportés aux centres de pharmacovigilance de quelques pays européens (surtout en Suède et en Finlande). La narcolepsie est une affection neurologique qui se rencontre surtout chez les adolescents. La caractéristique principale est un besoin exagéré de dormir pendant la journée; le cas échéant, de la cataplexie (c-à-d. un relâchement brusque et temporaire des muscles squelettiques) peut aussi survenir. On suspecte une étiologie auto-immune. L'incidence de la narcolepsie est estimée à environ 1 cas par 100.000 personnes par an. Des études de cohortes rétrospectives visant à évaluer le risque de narcolepsie avec le Pandemrix® ont été menées récemment en Finlande et en Suède. Les résultats ont montré un nombre plus important de cas de narcolepsie (avec ou sans cataplexie) chez les enfants et les adolescents vaccinés par le Pandemrix® par rapport aux enfants et adolescents non vaccinés; on a observé 3 à 7 cas supplémentaires de narcolepsie par 100.000 personnes vaccinées par le Pandemrix®. Il n'apparaît pas clairement si cette relation est causale et quel pourrait être le mécanisme. Ces études ont néanmoins amené l'Agence européenne des médicaments (EMA) à recommander de ne plus utiliser le Pandemrix® chez les sujets en dessous de l'âge de 20 ans qu'en l'absence d'alternative. Cette recommandation n'a pas de conséquences pratiques pour l'instant puisque le Pandemrix® n'est plus disponible. Jusqu'à présent, les vaccins saisonniers contre l'influenza n'ont pas été mis en relation avec la narcolepsie.

[Suite à la p.93]

